Zur Kasuistik der Adipositas hypogenitalis

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der

Medizinischen Doktorwürde

an der

Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Berlin

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Von

Paul Kersten
Oberarzt, aus Frankfurt a. O.

Tag der Promotion: 5. August 1918

Emil Ebering, Berlin NW 7, Mittelstraße 29

Gedruckt mit Genehmigung
der
Medizinischen Fakultät der Universität Berlin

Dekan: Prof. Dr. **Franz**
Referent: Prof. Dr. **Bier**

Zur Kasuistik der Adipositas hypogenitalis

Die Bedeutung der Hypophyse für den menschlichen Körper und die Veränderungen, die die Erkrankungen und Schädigungen derselben auszuüben imstande sind, sind ein noch nicht in seinen Einzelheiten erforschtes Gebiet. Die Ansichten gehen in vielfacher Weise auseinander; es dürfte daher jeder prägnante Fall zur weiteren Klärung der Frage nicht ohne Wert sein.

Der im Folgenden beschriebene Fall betrifft ein junges Mädchen, das im Städtischen Krankenhaus zu Küstrin (Chefarzt Dr. Ziegner) zu untersuchen und behandeln Gelegenheit war. Die Patientin, M. St., war bei der ersten Untersuchung 17 Jahre alt. Erbliche Belastung lag nach keiner Richtung hin vor. Sie war nach Mitteilung der Eltern stets ein etwas zartes Kind, jedoch bot die Entwicklung im Kindesalter sonst keinerlei Besonderheiten. In der Schule entsprach sie den an sie gestellten Anforderungen. Im Alter von 10 Jahren hatte sie leichte Masern. Mit 12 Jahren erkrankte sie unter schwersten Erscheinungen an Scharlach, der sie mehrere Wochen ans Bett fesselte und zu vorübergehender tiefer Benommenheit führte. Die Eltern gaben der Meinung Ausdruck, daß sie von dieser Erkrankung „etwas zurückbehalten" habe, und zwar hatte sie seit dieser Zeit häufig unter heftigsten Kopfschmerzen in Stirn- und Schläfengegend zu leiden. Außerdem traten dann auch in längeren oder kürzeren Zwischenräumen — zeitweise täglich — krampfartige Anfälle auf, die nach Darstellung der Patientin und der Eltern als epileptoide aufzufassen sind. Sie führten zu vorübergehender Bewußtlosigkeit, unwillkürlichem Harnabgang und

Histologisch handelte es sich um Tumoren verschiedener Art: Sarkome, Karzinome, Gliome, Teratome, Cysten u. a. Als besonders charakteristisch für die Geschwülste des Organs selbst wurde von Pick hervorgehoben, daß sie gewöhnlich ein zweiteiliges Wachstum zeigen und zwar derart, daß sie mit einem kleineren Teil innerhalb der Sella turcica, mit einem größeren durch einen Stiel mit ersterem verbundenen oder intrakraniell wüchsen. Daraus ergebe sich dann ohne weiteres ein Druck auf den Boden des 3. Hirnventrikels, die Hypophyse, das Infundibulum und die benachbarten Hirnteile. Nach einer Statistik fand man bei 34 obduzierten Fällen 11 mal keine Geschwulst der H. selbst, sondern Kleinhirntumoren. Aber auch andere Krankheitsprozesse innerhalb der Schädelhöhle sind imstande, das Bild der Adipositas hypogenitalis hervorzurufen. So fand man insbesondere auch bei chronischem Hydrocephalus ausgesprochene Fettsucht.

Die hopyphysäre Entstehung der Erkrankung ist von manchen ganz in Abrede gestellt worden, da sich angeblich völlige Intaktheit des Organs gefunden habe. Dafür wird angenommen, daß ein durch einen Tumor pp. komprimierter Hirnteil — z. B. das Tuber cinerum — als trophisches Zentrum in dieser Weise seine Schädigung zum Ausdruck bringe. Es ist klar, daß die Lage des Organs innerhalb der von der Dura ausgekleideten und auch von derselben als Diaphragma an der Oberfläche bedeckten Sella turcica es abhängig macht von den im Innern des Schädels herrschenden Vorgängen, insbesondere Tumorbildung und Druckverhältnissen.

Ueber die weiteren Verhältnisse der Hypophyse ist folgendes zu sagen: Ihre Gestalt zeigt eine Abplattung von vorn nach hinten und eine ebensolche an der Oberfläche. Die Blutversagung geschieht durch Zweige des Circulus arteriosus Willisii, der Abfluß durch den Sinus circularis Ridleyi. Das Gewicht schwankt zwischen 73—56 cg, die

durchschnittliche Größe wird auf 14,4 mm im Quer-, 21,5 mm im Tiefen-, 5,5 mm im Höhendurchmesser angegeben. Auffällige Gewichtsvermehrung bis zu 165 cg wird bei Schwangerschaft vorgefunden. Auf dem Durchschnitt sind zwei durch lockeres Gewebe miteinander verbundene, von fibröser Kapsel umhüllte Elemente zu unterscheiden: ein vorn gelegener, harter, grauroter, hinten etwas ausgehöhlter Lappen und ein hinterer kleinerer, sich weicher anfühlender, weißlicher, in der Konkavität des Vorderlappens gelegener. Der Vorderlappen hat epithelialen, drüsigen Bau, er ist die eigentliche glandula pituitaria; der aus nervösem Gewebe bestehende Hinterlappen wird als Neurohypophysis bezeichnet. Diese letztere steht durch das Infundibulum, genetisch einer Ausstülpung des 3. Hirnventrikels, mit dem Gehirn in direkter Verbindung. Als drittes, nicht allseits anerkanntes Element kommt noch die Pars intermedia hinzu, auch Markschicht, Lobulus paranervosus oder Epithelsaum genannt, welcher einen im Kindesalter schon makroskopisch zwischen Vorder- und Hinterlappen erkennbaren Spalt, der als Rest der embryonalen Hypophysenhöhle anzusehen ist, streifenförmig zum Hinterlappen hin begrenzt (Biedl). Diese Verhältnisse sind beim Erwachsenen nicht mehr so deutlich zu differenzieren, sondern hier finden sich z. T. größere, z. T. kleinere Hohlräume, und der vielfach unterbrochene Epithelsaum ist nur noch histologisch nachweisbar. Des weiteren wurde noch — jedoch noch nicht näher erforscht — benannt: ein Lobulus peduncularis, ein epithelartiges Gewebe am ventralen Hypophysenstiel, das im intrauterinen Zustande eine Umgebung des Stieles darstellt, später eine Rückbildung erfährt und in Beziehung zur Pars intermedia stehen soll (Biedl). Der Vorderlappen besteht aus einem Bindegewebsnetz mit eingelagerten Blut- und Lymphgefäßen, zwischen denen Zellstränge gelegen sind, teils auch Lumina, sodaß ein drüsenartiges Aussehen zustande kommt. Die Zellen, die im fötalen Leben einheitlich klein, blaß, chromatinreich

direkte Kommunikation der Sekreträume mit den Lymphräumen. Der Lymphstrom soll sich durch die den Stiel durchlaufenden Lymphgefäße in den Subarachnoidalraum ergießen (Creuzfeldt), wofür das Vorkommen massenhafter hyaliner Elemente im Stiel sprechen soll. Nach Biedl befinden sich diese auch im Hinterlappen, und zwar in dem lockeren Gewebe zwischen den Gliafasern eingelagert. Chemisch ist das Colloid in Wasser, Aether und Alkohol unlöslich, wohl aber in Essigsäure, z. T. ist es gelungen, Jod darin nachzuweisen. Eine besonders wichtige Rolle bei der Sekretion soll der Pars intermedia mit ihren epithelartigen Gebilden und ihren hyalinen Körpern als wirksamsten Sekretionsbestandteilen der Hypophyse zukommen (Biedl), entgegen einer früheren Auffassung, nach der die epithelialen Elemente des Mittellappens lediglich als Abkömmlinge des Vorderlappens verschieden sind (Biedl, Tölken). Im Hinterlappen wird außer wahrscheinlich aus der Pars intermedia stammenden Sekretionspartikeln ein besonderes Pigment gefunden (Kohn). Seine Bedeutung ist unklar, sein Sitz sollen die Gliafasern und Gliazellen sein (Kohn); andererseits wird angegeben, daß es in den Maschen des Glianetzes oder auch im Bindegewebe oder längs der Gefäße liege (Stumpf). Bezüglich der Entstehungsweise wird es als Produkt der Glia angesehen und als Wahrscheinlichkeitsbeweis dafür angeführt, daß die Neuroglia keine passive Stützsubstanz sei, sondern Aufgaben des Stoffwechsels zu erfüllen habe (Kohn). Es ist festgestellt, daß es sich vom 4. Lebensjahre ab mit Regelmäßigkeit findet. Andererseits wird das Pigment auch überhaupt nicht als aus dem Hinterlappen stammend angesehen, sondern mit dem Vorderlappen in Zusammenhang gebracht (Stumpf und Vogel), und zwar soll ein gewisses Abhängigkeitsverhältnis der Menge des vorhandenen Pigmentes von in den Hinterlappen eingedrungenen Vorderlappenzellen und ihren Zufallsprodukten bestehen. Chemisch verhält sich das Pigment sehr widerstandsfähig gegen

Alkalien und Säuren und gehört weder zu den lipoiden Pigmenten, noch zu den Melaninen. Neuerdings hat Lubarsch nachgewiesen, daß es sich um verschiedene Pigmentarten, und zwar eisenhaltiges und eisenfreies handelt. Er schließt daraus, daß die Hypophyse ein am Eisenstoffwechsel beteiligtes, wahrscheinlich ein Blutkörperchen zerstörendes Organ ist. Fernerhin ist L. der Ansicht, daß überhaupt die Hauptmenge der Hypophysenpigmente, ob eisenhaltig oder nicht, hämoglobiner Natur ist.

Nicht minder ungeklärt wie die histologischen Verhältnisse des Organs sind die physiologischen anzusehen. Die Krankheitsbefunde und ebenso die Ergebnisse des Tierversuches haben zwar manche Aufklärung gegeben, jedoch besteht weder eine Uebereinstimmung in den Resultaten noch in den Erklärungen der einzelnen Untersucher. Darüber, daß die Hypophyse ein zur Erhaltung des Lebens unbedingt wichtiges Organ ist, dürfte wohl Uebereinstimmung herrschen, und es kann dies auf Grund einwandfrei gemachter Versuche als erwiesen gelten. Die an der Hypophyse ausgeführten Operationen, totale und teilweise Exstirpationen, bei Tieren haben durchaus keine übereinstimmenden Resultate ergeben. Totale Exstirpation sowie Durchtrennung des Stieles führten in den meisten Fällen zum Tode. Bedeutungsvollere Resultate wurden bei vorgenommenen Teiloperationen gewonnen. Teilweise Entfernung des Vorderlappens hatte in manchen Fällen einen sogenannten Hypopituitarismus zur Folge, der sich in vermehrter Ablagerung von Fett, Polyurie, vorübergehender Zuckerausscheidung, Haarausfall, Atrophie der Ovarien bezw. der Hoden, Oedemen, Untertemperatur, z. T. auch Hypertrophie der Schilddrüse und physischen Störungen äußerte. Ascoli und Segnoni konnten von 70 so hypophysiektomierten jungen Hunden einige am Leben erhalten und beobachteten neben den erwähnten Störungen auffällige Verzögerung in der Knochen- und Zahnbildung, — längeres Offenbleiben der

Wasserabgabe festgestellt. Die Entfernung des nervösen Hinterlappens allein ruft keine schwereren Ausfallserscheinungen hervor, jedoch sind charakteristische Störungen im Kohlehydratstoffwechsel beobachtet, von denen jedoch nicht sicher ist, ob sie nicht eher auf Rechnung des geschädigten Mittellappens zu setzen sind. Es gibt jedenfalls Autoren (B. Fischer), die die Adipositas auf eine Schädigung des Hinterlappens und Infundibulums zurückzuführen.

Ganz allgemein kann also insbesondere unter Berücksichtigung des Tierversuches vorläufig nur ausgesprochen werden, daß als Ursache des Symptomenkomplexes ein schädigender Einfluß auf die sekretorischen Funktionen des Organs zugrunde zu legen ist, und daß dieser Einfluß die verschiedensten Ursachen haben kann, entweder direkte Erkrankung oder ganz allgemein raumbeengende Prozesse in der Schädelhöhle und in deren Folge Liquorstauung, die den Abfluß der Sekrete behindert. Die Fragen der speziellen Natur und Bewertung dieser Sekrete müssen noch offen bleiben. Mischformen vermögen diese Auffassung des Hypopituitarismus nicht zu erschüttern, so das beobachtete gemeinsame Vorkommen des Fröhlichschen Typus mit Akromegalie, die gerade auf Hypersekretion des Organs infolge Adenombildung des Vorderlappens zurückgeführt wird. Denn nach Biedl läßt sich dies ohne weiteres so erklären, daß von seiten des Hypophysenadenoms ein Druck auf die Pars intermedia ausgeübt wird und dann infolge einer dadurch bedingten Sekretionsbehinderung Fettsucht usw. entstehe. In derselben Weise ist nach Biedl auch die Hypoplasie der Genitalien als Ausfallserscheinung des Mittellappens zu erklären. Es liegen Beobachtungen vor, wo nach Entfernung eines Tumors, sogar nach einfacher Druckentlastung durch Trepanation (Hildebrand) die Genitalstörungen sich besserten, indem z. B. Menstruation und Libido auftraten. Der Erwähnung bedarf, daß die Dystrophia adiposogenitalis überhaupt als Folge einer primären Genitalhypoplasie ge-

deutet worden ist, da bei Eunuchoiden sich neben dem mit Hypoplasie der Genitalien einhergehenden infantilen Habitus nicht selten eine Adipositas gefunden habe. Jedoch ist längst nicht bei allen derartigen Erkrankungen mit der Fettsucht auch Atrophie der Genitalien verbunden, insbesondere ist diese auch bei Beginn der Fettsucht nicht immer festzustellen.

Ueber die Behandlung der Erkrankung und ihre Erfolge ist vielfach berichtet worden. Die Exstirpation der Tumoren ist oft ausgeführt worden und hat häufig recht instruktive Resultate ergeben, so z. B. bei einem von Eiselsberg beschriebenen Fall, bei dem nach der Operation eines Hypophysenkarzinoms die Fettsucht abnahm, die Geschlechtsfunktionen sich bis zu einem gewissen Grade zu entwickeln begannen, indem sich Erektionen und Libido einstellten und Haare an den Geschlechtsteilen und Achselhöhlen wuchsen.

Bei der Auffassung der Erkrankung als Hypofunktion der H. lag es naturgemäß nicht fern, dem Mangel durch Darreichung von künstlich hergestellten Hypophysenpräparaten abzuhelfen zu versuchen. Hierfür kommen besonders solche Fälle in Betracht, bei denen ein Tumor nicht in Frage kam, also eine Indikation für operative Behandlung nicht gegeben war. Es sind dies Fälle, bei denen man die Aetiologie auf andere den Abfluß der Sekrete behindernde Ursachen, wie chronischer Hydrocephalus und überhaupt ganz allgemein Veränderung der Druckverhältnisse im Schädel zurückführen konnte. Hierüber liegen verschiedentlich Berichte vor (Leopold Levi, Cyon, Axenfeld, J. H. Fischer u. a.). Vornehmlich wird gelungene Beeinflussung der Fettsucht und der Geschlechtsfunktionen angegeben. Auch der anfangs beschriebene Fall schien für diese Medikation geeignet zu sein, da die Anamnese — voraufgegangener Scharlach — und insbesondere der Befund unter besonderer Berücksichtigung des Röntgenbildes kaum Anhaltspunkte für einen Tumor darbot.

Epiphysenfugen, Kalkarmut, Verkrümmung, Lückenbildung, Verbreiterung und Ueberhängen der Epiphysen. Besonders bemerkenswert war auch hier die völlig infantile Entwicklung der Genitalien; das Samenepithel blieb indifferenziert, die Eibildung kam nicht über das Stadium des Primitivfollikels hinaus. Die Milz war merklich klein und von Fett durchwachsen, die Schilddrüse war frühzeitig kolloidal atrophiert. In den Nebennieren fanden sich Blutungen und Rindenveränderungen. Von anderer Seite wird auch noch Degeneration von Zellkernen in der Leber, und zwar vorwiegend in der periportalen Zone, ferner eine auffällige Anhäufung von Fett im Omentum und Retroperitonealraum hervorgehoben. Die totale Exstirpation der Pars anterior führte fast immer zum Tode. Denjenigen gegenüber, die von den widersprechenden Resultaten berichten, wird geltend gemacht, daß nur bedingt von einer Totalexstirpation gesprochen werden könne, da die bei manchen Tieren vorhandenen Parahypophysen und Rachendachhypophysen ungenügend beachtet worden seien (Biedl). Insbesondere wird von diesem darauf aufmerksam gemacht, daß bei allen diesen Eingriffen die Pars intermedia zu wenig Berücksichtigung gefunden habe, und zwar hauptsächlich derjenige Teil derselben, der sich weit auf den Hypophysenstiel erstrecke. Hierauf sei die Hauptquelle der widersprechenden Resultate zurückzuführen. Das wichtigste Moment sei das, wieviel von der Pars intermedia aus seiner Beziehung zum Ventrikel losgelöst sei. Von anderen wird als maßgebend für die Erhaltung des Lebens der Versuchstiere angesehen, ob eine Eröffnung des 3. Hirnventrikels stattgefunden habe oder nicht (Morawski). Biedl hält dem entgegen, daß Versuchstiere, bei denen der 3. Ventrikel bestimmt nicht eröffnet worden sei, aber die den Stiel umgebenden Elemente der Pars intermedia losgelöst worden seien, eingegangen seien, und daß, falls der Tod nicht eingetreten sei, der anatomische

Befund stets noch nicht unbedeutende Reste der Pars intermedia im Zusammenhang mit dem Stiel ergeben hätte.

Als auffällige Erscheinungen des Tierversuches ergeben sich auch eingreifende Stoffwechselveränderungen des Körpers, insbesondere gilt dies vom Verhalten des Kohlehydratstoffwechsels. Nach den Operationen an der Hypophyse trat oft vorübergehende Glykosurie auf, die so erklärt wurde, daß durch die mechanischen Insulte am Stiel ein sekretorischer Reiz ausgeübt werde und so eine größere Menge von Sekretionsprodukten der Pars intermedia in die Cerebrospinalflüssigkeit gelangte (Goetsch, Cussing). Der Tierversuch ergab ferner nach Biedl, daß, wenn ein großer Teil der Pars intermedia zugleich mit dem Hinterlappen entfernt wurde oder infolge Unterbindung des Stiels eine Unterbrechung der Sekretion eintrat, außer der Glykosurie und einer Polyurie anfänglich zwar die Kohlehydrattoleranz herabgesetzt wurde, dann aber anschließend nach einiger Zeit eine starke Erhöhung der Assimilationsgrenze einsetzte. Durch subkutane Injektionen von Extrakt aus Hypophysenhinter- und Mittelappen konnte die gesteigerte Kohlehydrattoleranz stark herabgesetzht werden, was bei Vorderlappenextraktinjektionen nicht beobachtet wurde. Aus der Steigerung der Kohlehydrattoleranz wird Neigung zur Fettsucht und überhaupt Verminderung der Oxydationsprozesse im Körper gefolgert; damit soll denn auch die Temperaturerniedrigung zusammenhängen. Livon und Peyron dagegen berichten, daß sie auch nach Abtragung eines größeren Teiles des Vorderlappens unter völliger Schonung des Hinter- und Mittellappens eine starke Fettsucht, daneben sklerotische Veränderungen der Schilddrüse und Hypertrophie der Nierenrinde beobachtet hätten und kommen daher zu der Ansicht, daß die Adipositas auf mangelnde Sekretion des Vorderlappens zurückzuführen sei. Als weitere Aeußerung eines verminderten Gesamtstoffwechsels sind mäßige Verringerung der Sauerstoffaufnahme, stärkere Herabsetzung der Kohlensäure- und

Literatur.

Erdheim, J., Zur normalen und pathologischen Histologie der Gland. thyreoidea, parathyreoidea und Hypophysis. Zieglers Beiträge 33, 1903.

—, Ueber das eosinophile und basophile Hypophysenadenom. Frankfurter Zeitschr. f. Pathologie 4. Bd. 1910.

Erdheim und Stumme, Schwangerschaftsveränderungen der Hypophysis. Münchener med. Wochenschr. 1908, S. 1202.

Creutzfeld, H. G., Ein Beitrag zur normalen und pathologischen Anatomie der Hypophysis cerebri des Menschen. Jahrb. der Hamburger Staatskrankenanstalten 13. Bd. 1909.

Thaon, Note sur la secrétion de l'hypophyse et ses vaisseaux. Comptes rendu de la société de biologie 63 avr. 1907.

Benda, Ueber den normalen Bau und einige pathologische Veränderungen der menschlichen Hypophyse. Arch. f. exp. Path. u. Pharmakol. 1900.

—, Beiträge zur normalen und pathologischen Histologie der menschlichen Hypophysis cerebri. Berl. klin. Wochenschrift 1900.

—, Pathol. Anatomie der Hypophysis usw. Handbuch der pathol. Anatomie des Nervensystems, Berlin 1904.

Gemelli, Sur la fonction de l'hypophyse. Arch. Ital. de Biolog. 50. Bd. 1909.

Thom, Untersuchungen über die normale und pathologische Hypophysis cerebri. Ach. f. mikr. Anat. 57. 1901.

Cussing, The hypophys. cerebri. Clinical aspects of hyper-

pituitarism and of hypopituitarism. Journal of american medical association. 1909.

Kohn, A., Uber das Pigment der Neurohypophyse des Menschen. Arch. f. mikr. Anat. 75, 1910.

—, Ueber d. Hypophyse. Münchner med. Wochenschrift Nr. 28, 1910.

—, Innere Sekretion und Organtherapie. Prager med. Wochenschr. Nr. 36, 1910.

Stumpf, Zur Histologie der Neurohypophyse. Virchows Arch. f. Pathologie, 1911.

Biedl, Hypophysisexstirpation. Wiener klin. Wochenschr., 1897.

Morawski, Die Durchtrennung des Hypophysenstiels beim Affen. Zeitschr. für die ges. Neurologie und Psychiatrie, 1911.

Fröhlich, Tumor der Hypophysis ohne Akromegalie. Wiener klin. Rundschau, 1905.

Pick, L., Ueber Dystrophia adiposogenit. usw. Deutsche med. Wochenschr. 42—45, 1911.

Fischer, B., Ueber Hypophysis, Akromegalie und Fettsucht. Wiesbaden 1910.

—, Die Beziehungen des Hypophysentumors zur Akromegalie und Fettsucht. Frankf. Zeitschrift für Pathol., 1910.

Tandler, Ueber den Einfluß der innensekretorischen Anteile der Geschlechtsdrüsen auf die äußere Erscheinung des Menschen. Wien. klin. Wochenschr., 1910, S. 459.

Münzer, A., Die Hypophysis, Sammelreferat. Berl. klin. Wochenschr. 1910, S. 341.

—, Zur prinzipiellen Bedeutung der Organtherapie. Berl. klin. Wochenschr., 1912, S. 2022.

v. Eiselsberg und v. Frankl-Hochwart, Hypophysisoperation bei Degeneratio adiposogenitalis. Wien. klin. Wochenschrift Nr. 31, 1908.